

DT05 Rec'd PCT/PTO 20 DEC 2004

DOCKET NO.: 263192US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Masazumi NISHIKAWA, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/07662

INTERNATIONAL FILING DATE: June 17, 2003

FOR: ORAL PREVENTIVE OR THERAPEUTIC AGENT FOR SKIN DAMAGE CONTAINING
DIACYLGLYCERYL ETHER**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Japan	2002-178670	19 June 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP03/07662. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

17.06.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

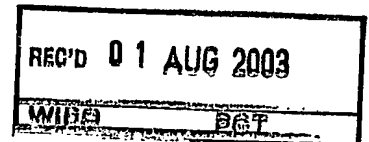
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 6 月 1 9 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 1 7 8 6 7 0
Application Number:

[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 1 7 8 6 7 0]

出 願 人 マルハ株式会社
Applicant(s):

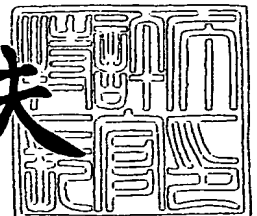


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 7 月 1 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 0 5 6 7 5 1

【書類名】 特許願

【整理番号】 P02-0357

【提出日】 平成14年 6月19日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/01

【発明の名称】 ジアシルグリセリルエーテルを含有する経口用皮膚損傷
予防・治療剤

【請求項の数】 4

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 1 6 - 2 マルハ株式会社 中央研
究所内

【氏名】 西川 正純

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 1 6 - 2 マルハ株式会社 中央研
究所内

【氏名】 室田 一貴

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 1 6 - 2 マルハ株式会社 中央研
究所内

【氏名】 玉井 忠和

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 1 6 - 2 マルハ株式会社 中央研
究所内

【氏名】 吉戒 和剛

【特許出願人】

【識別番号】 000003274

【氏名又は名称】 マルハ株式会社

【代理人】

【識別番号】 100091096

【弁理士】

【氏名又は名称】 平木 祐輔

【選任した代理人】

【識別番号】 100118773

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤田 節

【選任した代理人】

【識別番号】 100101904

【弁理士】

【氏名又は名称】 島村 直己

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 015244

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9720380

【プルーフの要否】 要

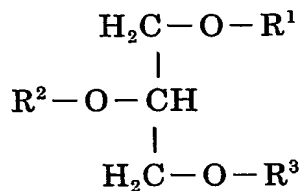
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ジアシルグリセリルエーテルを含有する経口用皮膚損傷予防・治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式 I :

【化1】



(式 I 中、 R^1 は不飽和度0~1、炭素数12~24の脂肪族炭化水素基であり、 R^2 は不飽和度0~6、炭素数12~24のアシル基であり、 R^3 は不飽和度0~6、炭素数12~24のアシル基である。)

で表されるジアシルグリセリルエーテルを有効成分として含有する経口用皮膚損傷予防・治療剤。

【請求項2】 皮膚の損傷が、皰および／またはたるみの形成、皮膚癌の形成、またはしみおよび／またはそばかすの形成である、請求項1に記載の経口用皮膚損傷予防・治療剤。

【請求項3】 一日当たり10mg~5000mgの前記ジアシルグリセリルエーテルが摂取されるように製剤される、請求項1に記載の経口用皮膚損傷予防・治療剤。

【請求項4】 加工食品として用いる、請求項1~3のいずれか1項に記載の経口用皮膚損傷予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、皮膚の損傷を予防・治療するための剤に関し、特に、ジアシルグリセリルエーテルを有効成分として含有する経口用皮膚損傷予防・治療剤に関する

【0002】

【従来の技術】

太陽光の適度な照射は、生物に対してビタミンDの合成や殺菌作用などの有益な効果をもたらす。しかし、過度の紫外線照射は、皮膚にとって極めて有害である。

【0003】

例えば、波長が290～320nmの中紫外線（UVB）は、皮膚の真皮層に到達し、皮下組織のDNAを傷害するため、UVBに長時間曝露されるとコラーゲン繊維が変性し、小皺や皮膚のたるみが形成され、また、しみやそばかすなどの色素沈着の原因ともなる。さらには皮膚癌が形成される場合もある。

【0004】

また、波長が320～400nmの近紫外線（UVA）は、直接的な傷害作用はないものの、光感作物質を励起し、間接的に皮膚の黒化（サンタン）などを起こすとされている。

特に、近年、フロンガスなどによる大気汚染によるオゾン層の破壊が進み、地球表面に到達する紫外線が飛躍的に増大していることから、紫外線に対する防御は重要な問題である。

【0005】

紫外線から皮膚を防御するため、従来より、外用的に使用する化粧品やサンスクリーン剤が多く開発されている。サンスクリーン剤は、主に、皮膚の内部到達する前に紫外線を吸収し、皮膚内部に到達する紫外線を減少させて皮膚を保護する紫外線吸収剤と、皮膚に暴露された紫外線を反射または散乱させて皮膚内部に到達する紫外線を減少させる紫外線散乱剤からなる。ここで、紫外線吸収剤として、ベンゾフェノン系の2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、パラアミノ安息香酸系、メトキシ桂皮酸系のp-メトキシ桂皮酸-2-エチルヘキシル、サリチル酸系のサリチル酸フェニル、または4-tert-ブチル-4'-メトキシベンゾイルメタン等が使用されており、また、紫外線散乱剤として、酸化チタンや酸化亜鉛等が使用されている。

【0006】

しかし、これらの化学物質や金属類は、長期間使用することにより、皮膚に刺激を与える等の悪影響を及ぼすおそれがあることが指摘されている。

このため、皮膚を紫外線による損傷から保護する、安全性の高い手段・方法が求められている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

上記課題に鑑み、本発明の目的は、皮膚を紫外線による損傷から保護する安全性の高い手段・方法を提供することである。

【0008】

本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、ジアシルグリセリルエーテルを経口的に服用することによって、紫外線による皺および／もしくはたるみの形成、皮膚癌の形成、またはしみおよび／もしくはそばかすの形成等の皮膚の損傷を安全に予防・治療することができることを見だし、本発明の完成に至った。

【0009】

ジアシルグリセリルエーテルは、水産動物油脂中に広く分布し、サメやイカの肝臓に由来する油脂に特に多く含まれている。ジアシルグリセリルエーテルの生理作用については、1960年代から研究されており、例えば、Brohult, A. は、ガン患者の放射線治療時に起こる白血球減少症や血小板減少症にグリーンランドサメ由来のジアシルグリセリルエーテルの摂取が有効であることを報告している（Acta Radiol., Suppl. No.233 (1963)）。この作用のメカニズムは未だ不明な点が多いが、ジアシルグリセリルエーテル構造内のエーテル結合（炭化水素鎖）が深く関与していると考えられる。

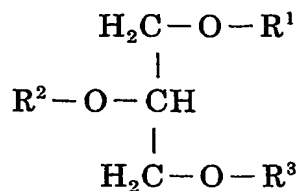
しかし、現在までに、ジアシルグリセリルエーテルを経口用に用いて、紫外線による皮膚の損傷を予防・治療することについての研究報告はない。

【0010】

【課題を解決するための手段】

上記課題を解決する本発明は、式 I :

【化2】



(式 I 中、 R^1 は不飽和度0～1、炭素数12～24の脂肪族炭化水素基であり、 R^2 は不飽和度0～6、炭素数12～24のアシル基であり、 R^3 は不飽和度0～6、炭素数12～24のアシル基である。)

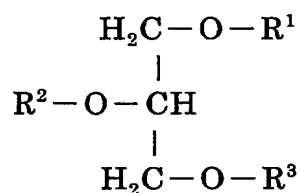
で表されるジアシルグリセリルエーテルを有効成分として含有する経口用皮膚損傷予防・治療剤である。

【0011】

【発明の実施の形態】

本発明は、式 I :

【化3】



(式 I 中、 R^1 は不飽和度0～1、炭素数12～24の脂肪族炭化水素基であり、 R^2 は不飽和度0～6、炭素数12～24のアシル基であり、 R^3 は不飽和度0～6、炭素数12～24のアシル基である。)

で表されるジアシルグリセリルエーテルを有効成分として含有する経口用皮膚損傷予防・治療剤についての発明である。

【0012】

R^1 で表される脂肪族炭化水素基としては、例えば、炭素数：不飽和度が24：1、22：1、20：1、18：2、18：1、18：0、16：1、16：0、14：0、または12：0で表されるものなどが挙げられる。炭素数：不飽和度が18：1、18：0、16：1、ま

たは16:0であるものが特に好ましい。

【0013】

R²で表されるアシル基としては、例えば、炭素数：不飽和度が24:1（ネルボン酸由来のもの）、22:6（ドコヘキサエン酸由来のもの）、22:1（エルカ酸由来のもの）、20:5（エイコサペンタエン酸由来のもの）、20:4（アラキドン酸由来のもの）、20:1（ガドレイン酸由来のもの）、18:3（ α -リノレン酸、 γ -リノレン酸由来のもの）、18:2（リノール酸由来のもの）、18:1（オレイン酸、オクタデセン酸由来のもの）、18:0（ステアリン酸由来のもの）、16:1（パルミトオレイン酸由来のもの）、16:0（パルミチン酸由来のもの）、14:0（ミリスチン酸由来のもの）、12:0（ラウリン酸由来のもの）などが挙げられる。
炭素数：不飽和度が24:1（ネルボン酸由来のもの）、22:6（ドコヘキサエン酸由来のもの）、22:1（エルカ酸由来のもの）、20:5（エイコサペンタエン酸由来のもの）、20:1（ガドレイン酸由来のもの）、18:1（オレイン酸、オクタデセン酸由来のもの）、および16:0（パルミチン酸由来のもの）であるものが特に好ましい。

【0014】

R³で表されるアシル基としては、例えば、炭素数：不飽和度が24:1（ネルボン酸由来のもの）、22:6（ドコヘキサエン酸由来のもの）、22:1（エルカ酸由来のもの）、20:5（エイコサペンタエン酸由来のもの）、20:4（アラキドン酸由来のもの）、20:1（ガドレイン酸由来のもの）、18:3（ α -リノレン酸、 γ -リノレン酸由来のもの）、18:2（リノール酸由来のもの）、18:1（オレイン酸、オクタデセン酸由来のもの）、18:0（ステアリン酸由来のもの）、16:1（パルミトオレイン酸由来のもの）、16:0（パルミチン酸由来のもの）、14:0（ミリスチン酸由来のもの）、12:0（ラウリン酸由来のもの）などが挙げられる。
炭素数：不飽和度が24:1（ネルボン酸由来のもの）、22:6（ドコヘキサエン酸由来のもの）、22:1（エルカ酸由来のもの）、20:5（エイコサペンタエン酸由来のもの）、20:1（ガドレイン酸由来のもの）、18:1（オレイン酸、オクタデセン酸由来のもの）、および16:0（パルミチン酸由来のもの）であるものが特に好ましい。

【0015】

本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤の剤形に特に制限はなく、必要に応じて適宜選択して使用されるが、一般には、錠剤、徐放錠、顆粒剤、細粒剤、チュアブル錠、舌下錠、ガム等の経口剤として製剤される。

【0016】

本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤の製剤は、例えば、デンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等の賦形剤を用いて常法にしたがって行われる。

また、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、pH調節剤、吸収遅延剤、酸化防止剤、防腐剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。

【0017】

ここで、結合剤の具体例としては、結晶セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート200731、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート220824、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルメロースナトリウム、エチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、デキストリン、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、プルラン、ポリビニルピロリドンK25、ポリビニルピロリドンK30、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーS、メタクリル酸コポリマーLD、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、アラビアゴム、アラビアゴム末、寒天、ゼラチン、白色セラック、トラガント、精製白糖、マクロゴール200、マクロゴール300、マクロゴール6000が挙げられる。

【0018】

崩壊剤の具体例としては、結晶セルロース、メチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、トラガントが挙げられる。

【0019】

界面活性剤の具体例としては、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油100、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシエチレン〔42〕ポリオキシプロピレン〔67〕グリコール、ポリオキシエチレン〔54〕ポリオキシプロピレン〔39〕グリコール、ポリオキシエチレン〔105〕ポリオキシプロピレン〔5〕グリコール、ポリオキシエチレン〔160〕ポリオキシプロピレン〔80〕グリコール、ポリオキシエチレン〔196〕ポリオキシプロピレン〔67〕グリコール、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルチミン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロマクロゴールが挙げられる。

【0020】

滑沢剤の具体例としては、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、タルク、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ロウ類、水素添加植物油、ポリエチレングリコールが挙げられる。

【0021】

流動性促進剤の具体例としては、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウムが挙げられる。

また、本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤は、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等の液剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

【0022】

また、本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤は、効果を損なうことなく、種々の飲食品に添加することができる。例えば、本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤を、適宜顆粒剤、液剤等として製剤して、缶詰、ハム・ソーセージ、蒲鉾、パン、クッキー、煎餅、ガム、チョコレート、アイスクリーム、ヨーグルト、飲料品、スープ、カレーまたはシチュー等の食品に含有させて、加工食品として製造することができる。

【0023】

本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤は、適用対象の年齢、体重、疾患の程度等により異なるが、通常、ジアシルグリセリルエーテルが10～5000mg/日、好適には100～2000mg/日、より好適には500～2000mg/日の範囲内で摂取されるようにして製剤され、投与される。投与は、1日あたり1回または数回に分けて行うことができる。

【0024】

【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1

ジアシルグリセリルエーテル含有組成物を用いて、紫外線 (UVB) 照射によるヘアレスマウス背部の皮膚の皺形成、皮膚癌の予防・治療の実験を行った。

(1) ジアシルグリセリルエーテル含有組成物の調製

サメ肝油を脱ガム・脱酸処理した後、真空蒸留処理により炭化水素成分を除去し、さらに白土を用いて脱色および水蒸気蒸留処理を施し、ジアシルグリセリルエーテル含有組成物 (ジアシルグリセリルエーテル66.4%、トリグリセリド26.3

％、スクワレン7.3％含有）を製造した。なお、ジアシルグリセリルエーテル中の脂肪族炭化水素基およびアシル基の組成は、以下の表1の通りであった。

【0025】

【表1】

ジアシルグリセリルエーテルの
脂肪族炭化水素基およびアシル基の組成（％）

構造体 (炭素数：不飽和度)	R ¹ の組成（％）	R ² 、R ³ の組成（％）
14：1	1.8	1.7
16：0	11.4	18.5
16：1	9.5	5.8
18：0	7.7	3.7
18：1	52.2	37.6
18：2	2.2	1.8
18：3	微量	0.9
18：4	微量	微量
20：0	2.2	微量
20：1	7.2	5.4
20：4	微量	1.4
20：5	微量	3.0
22：1	2.2	6.1
22：6	微量	1.8
24：1	0.2	3.0
その他	3.4	9.3

【0026】

(2) 実験手順

HR-1ヘアレスマウス（日本チャールス・リバー）雌8週齢16匹を10日間検疫・馴化した後、上記ジアシルグリセリルエーテル含有組成物混餌（餌の重量に対してジアシルグリセリルエーテル含有組成を0.55％含有させたもの）投与群と対照群の2群に分け試験を開始した。試験期間は連続20週間とし、それぞれの群のマウスにジアシルグリセリルエーテル組成物混餌および対照飼料を自由摂取させた。

。

【0027】

20週間後、紫外線照射装置（長井製作所製）を用いて、UVBランプ波長290～32

0nmの紫外線を、3回/週の頻度で、10週間にわたって照射した。なお、紫外線線量を、第1週目に1MED (minimal erythemat dose、14mJ/cm²)、第2週に2MED、第3週に3MED、第4週以降には4MEDとした。評価は試験開始10週後に背部皮膚を観察し、スコア評価で皺形成度を判定することにより行った。また、4週間紫外線を照射した後、紫外線による皮膚ガンの指標となる疣発生個体数を数えた。皺形成度は Bissett、D. L.ら (Photochem. Photobiol. 46、367-378、1987) の基準に従い、以下の4段階で評価した。

スコア0：数多くのきめの細かなミゾが背中および両脇を覆い、体の縦方向（頭から尾へ）に広がる。このミゾは、動物の動静によって見えたり消えたりする。

スコア1：背部正中線に沿って細かなミゾが広がる。ほんの少数の浅くて粗い皺が背中を横切り（体軸に直角にして広がる）、動物の動静によって見えたり消えたりする。

スコア2：きめの細かなミゾが背部全体に広がる。一部の皺が背中を横切って（体軸に直角にして広がる）走行する。

スコア3：きめの細かなミゾが背部全体に広がる。深い皺がそれぞれ背中を横切って（体軸に直角して広がる）走行する。

【0 0 2 8】

(3) 結果

ジアシルグリセリルエーテル含有組成物混餌投与群および対照群のいずれの群においても、背部皮膚に皺の形成が認められた、全例のスコア平均値±標準偏差値は、ジアシルグリセリルエーテル含有組成物混餌投与群が 2.0 ± 0.9 であり、対照群が 2.8 ± 0.4 であった。

【0 0 2 9】

また、皮膚癌の指標となる疣の発生は対照群が8匹中7匹に認められたのに対し、アシルグリセリルエーテル混餌投与群において疣の発生が認められたのは、8匹中2匹であった。

なお、実験終了時まで、動物の死亡例は認めなかった。

【0 0 3 0】

実施例1の試験結果より、ジアシルグリセリルエーテル含有組成物混餌は、UV

B照射による皺形成を有意 ($p<0.05$) に抑制し、皮膚の皺やたるみの形成、または皮膚癌の形成防止に有用であったことが推察される。また、ジアシルグリセリルエーテル含有組成物混餌は、ガンの発症を抑制したことが明らかである。

【0031】

実施例 2

ジアシルグリセリルエーテル含有組成物を用いて、モルモットの紫外線紅斑に対する作用試験を行った。

(1) ジアシルグリセリルエーテル含有組成物の調製

実施例 1 と同様の方法を用いてジアシルグリセリルエーテル含有組成物（ジアシルグリセリルエーテル66.4%、トリグリセリド26.3%、スクワレン7.3%含有）を製造した（ジアシルグリセリルエーテル中の脂肪族炭化水素基およびアシル基の組成は、表 1 と同様であった）。

【0032】

(2) 実験手順

Hartley系モルモット（日本チャールス・リバー）雄5週齢12匹を7日間検疫・馴化した後、上記ジアシルグリセリルエーテル含有組成物混餌（餌の重量に対してジアシルグリセリルエーテル含有組成を0.55%含有させたもの）投与群と対照群の2群に分け試験を開始した。試験期間は連続2週間とし、投与経路は経口投与とした。ジアシルグリセリルエーテル組成物の投与液量は1日につき1mL/kgとし、最終投与日に動物の背部を除毛クリームにて除毛し、翌日に紫外線照射による紫外線紅斑を作製した。紫外線照射は、除毛部位に3ヶ所の小孔（直径10mmの円）を開けたゴム板を当て、紫外線紅斑装置（TK-151、ユニコム製）を用いて高さ20cmの位置から40秒間（0.123J/cm²）紫外線照射することにより行った。照射4時間後に肉眼で紅斑形成を観察し、3ヶ所の合計を用いて以下の4段階で評価した。

0：紅斑なし

1：境界不明瞭で、照射全域半分以下の紅斑が形成されている

2：境界不明瞭な紅斑が形成されている

3：明瞭な紅斑が形成されている

【0033】

(3) 結果

ジアシルグリセリルエーテル含有組成物混餌投与群および対照群のいずれの群においても、紫外線照射4時間後、全例全照射部位に紅斑が認められた。全例のスコア平均値±標準偏差値は、ジアシルグリセリルエーテル含有組成物混餌投与群が 6.7 ± 1.9 であり、対照群が 7.7 ± 1.4 であった。

なお、実験終了時まで、動物の死亡例は認めなかった。

【0034】

実験2の試験結果より、ジアシルグリセリルエーテル含有組成物は、紫外線紅斑形成を抑制する傾向を示しており、皮膚の赤味（サンバーン）や黒化（サンタン）の軽減に有用であることが推察される。

【0035】

実施例3

ジアシルグリセリルエーテル含有組成物の急性毒性試験を行った。

(1) ジアシルグリセリルエーテル含有組成物の調製

実施例1と同様の方法を用いてジアシルグリセリルエーテル含有組成物（ジアシルグリセリルエーテル66.4%、トリグリセリド26.3%、スクワレン7.3%含有）を製造した（ジアシルグリセリルエーテル中の脂肪族炭化水素基およびアシル基の組成は、表1と同様であった）。

【0036】

(2) 実験手順

SDラット（日本チャールス・リバー）雄性6週齢を7日間検疫・馴化した後、1群あたり5匹のラットを用いて、ジアシルグリセリルエーテル含有組成物投与量を5、10、20および40g/kg体重として、急性毒性試験を行った。投与方法は胃ゾンデ強制経口投与（単回投与）で行い、投与後7日目に麻酔下、腹部大動脈採血で屠殺、剖検した。

【0037】

(3) 結果

ラットの状態、行動について、投与直後は全群とも動作がやや緩慢となり、投

与後4時間目までは荒呼吸が観察され、1日間は軟便が観察された。しかし、それ以降は行動等に特に異常は観察されなかった。全群とも動物の死亡例は認めなかった（半数致死量（LD50）は40g/kg以上）。体重については、40g/kg体重群の体重は、投与後3日間横這いとなったものの、全群増加が観察され、体重の推移は、投与群間に差（ANOVA）はみられなかった。また、試験終了後の剖検では臓器等に試験物の影響と考えられる異常は観察されなかった。

【0038】

実施例4

ジアシルグリセリルエーテル含有組成物の反復投与毒性試験を行った。

(1) ジアシルグリセリルエーテル含有組成物の調製

実施例1と同様の方法を用いてジアシルグリセリルエーテル含有組成物（ジアシルグリセリルエーテル66.4%、トリグリセリド26.3%、スクワレン7.3%含有）を製造した（ジアシルグリセリルエーテル中の脂肪族炭化水素基およびアシル基の組成は、表1と同様であった）。

【0039】

(2) 実験手順

SDラット（日本チャールス・リバー）9週齢を7日間検疫・馴化した後、ジアシルグリセリルエーテル含有組成物投与量を1群雌雄各2匹で1および2g/kg 体重として、14日間の反復投与毒性試験を行った。投与方法は胃ゾンデ強制経口投与で行い、投与終了翌日に麻酔下、腹部大動脈採血で屠殺、剖検した。

【0040】

(3) 結果

ラットの状態、行動について、初日の投与後約6時間までは、全群とも動作が緩慢となり、荒呼吸が観察された。また、投与開始後3日間までは初日ほどではないものの、やや動作が緩慢に感じられた。しかし、その後は期間中摂食、摂水に際だった異常は観察されず、下痢なども観察されなかった。また、剖検の結果、臓器などに投与物の影響と考えられる異常は観察されなかった。

次に、本発明のジアシルグリセリルエーテルを含有する経口用皮膚損傷予防・治療剤の実施例を示す。

【0041】

実施例 5

以下の原材料を用いて、従来技術において慣用的に用いられる方法にしたがい、本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤をソフトゼラチンカプセル剤として製剤した。

【0042】

【表 2】

ジアシルグリセリルエーテル	125mg
トリグリセリド	100mg
スクワレン	23mg
パラオキシ安息香酸エチル	2mg
計	250mg

【0043】

実施例 6

以下の原材料を用いて、従来技術において慣用的に用いられる方法にしたがい、本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤を含有した蒲鉾を製造した。

【0044】

【表 3】

ジアシルグリセリルエーテル	2g
トリグリセリド	1.5g
スクワレン	0.1g
乳化剤	2.5g
すり身	100g
食塩	2.5g
澱粉	4.0g
グルタミン酸ナトリウム	1.0g
砂糖	1.5g
氷水	45g
計	

【0045】

実施例 7

以下の原材料を用いて、従来技術において慣用的に用いられる方法にしたがい、本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤を含有した食パンを製造した。

【0046】

【表 4】

ジアシルグリセリルエーテル	2.5g
トリグリセリド	2g
スクワレン	0.5g
スイートコーン	250.0g
バター	30g
タマネギ	20g
小麦粉	15g
牛乳	200ml
食塩	1.5g
コショウ	0.1g
砂糖	1g
ニンニク	5mg
セロリ	5mg
ローレル	1mg
グルタミン酸ナトリウム	0.1g
イノシン酸ナトリウム	0.01g

【0047】

実施例 8

以下の原材料を用いて、従来技術において慣用的に用いられる方法にしたがい、本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤を含有したレトルトカレーを製造した。

【0048】

【表 5】

ジアシルグリセリルエーテル	6g
トリグリセリド	5g
スクワレン	1g
ニンジン	100g
ジャガイモ	300g
タマネギ	200g
牛肉	300g
カレー粉	5g
小麦粉	30g
食塩	5g
コショウ	1g
砂糖	0.1g
グルタミン酸ナトリウム	1g

【0049】

【発明の効果】

本発明に係るジアシルグリセリルエーテルを含有する経口用皮膚損傷予防・治療剤を経口的に服用することにより、紫外線による皺および／またはたるみの形成、皮膚癌の形成、またはしみおよび／またはそばかすの形成等の皮膚の損傷を、安全に予防・治療することができる。

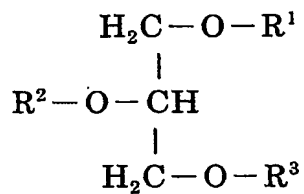
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 紫外線による皮膚の損傷を安全に予防・治療する。

【解決手段】 式 I :

【化 1】



(式 I 中、 R^1 は不飽和度0~1、炭素数12~24の脂肪族炭化水素基であり、 R^2 は不飽和度0~6、炭素数12~24のアシル基であり、 R^3 は不飽和度0~6、炭素数12~24のアシル基である。)

で表されるジアシルグリセリルエーテルを有効成分として含有する経口用皮膚損傷予防・治療剤を提供する。

【選択図】 なし

特願 2002-178670

出願人履歴情報

識別番号

[000003274]

1. 変更年月日

1993年10月 7日

[変更理由]

名称変更

住 所

東京都千代田区大手町1丁目1番2号

氏 名

マルハ株式会社